https://doi.org/10.17116/terarkh201789910-14

© Коллектив авторов, 2017

Влияние модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений на «ускользание» эффективности антигипертензивной терапии

О.О. МИХАЙЛОВА, А.Ю. ЛИТВИН, А.Н. РОГОЗА

НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка влияния факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на «ускользание» эффективности (УЭ) антигипертензивной терапии (АГТ).

Материалы и методы. Проанализировали данные 59 больных гипертонической болезнью 1—3-й степени, I—II стадии. На фоне подобранной АГТ проводили суточное мониторирование артериального давления исходно, через 1 и 3 мес после начала наблюдения с целью выявления/исключения феномена УЭ АГТ.

Результаты. В группе больных с УЭ АГТ (1-я группа) по сравнению с группой больных, не нуждавшихся в коррекции терапии в течение 3 мес (2-я группа), наблюдали следующее: более высокий уровень глюкозы в крови натощак — УГКН (5,8±0,8 ммоль/л против 5,3±0,7 ммоль/л; p=0,008) и более высокая частота нарушений толерантности к глюкозе (НТГ) — 8 (27,6%) случаев против 4 (13,3%) случаев (p=0,03); больше куряших больных — 8 (27,6%) против 3 (10%; p=0,02); большее число больных с отягощенной сердечно-сосудистыми заболеваниями наследственностью — 17 (58,6%) против 11 (36%; p=0,02). Кроме того, в 1-й группе исходный уровень среднесуточного систолического артериального давления (САД-24), оказался выше, чем во 2-й группе (127,4±4,2 мм рт.ст. против 122,4±6,8 мм рт.ст.; p=0,002). Отношение шансов (ОШ) развития феномена УЭ увеличивалось на 60% — с ростом УГКН на 0,5 ммоль/л (ОШ 1,60 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,06 до 2,4; p=0,02) и на 18% с ростом исходного САД-24 на 1 мм рт.ст. (ОШ 1,18 при 95% ДИ от 1,05 до 1,33; p=0,004). При многофакторном анализе независимыми предикторами УЭ АГТ являлись отягощенный семейный анамнез (ОШ 3,7 при 95% ДИ от 1,1 до 12,1; p=0,03) и НТГ (ОШ 4,1 при 95% ДИ от 1,02 до 16,4; p=0,04).

Заключение. На УЭ АГТ повлияли УГКН, НТГ, курение, отягощенный семейный анамнез, исходный уровень САД-24.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, «ускользание» эффективности терапии, факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Influence of modifiable cardiovascular risk factors on antihypertensive therapy efficiency escape

O.O. MIKHAILOVA, A.Yu. LITVIN, A.N. ROGOZA

A.L. Myasnikov Institute of Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the influence of cardiovascular risk factors on antihypertensive therapy (AHT) efficiency escape (EE).

Subjects and methods. Data on 59 patients with grades 1—3 hypertension (Stages I—II) were analyzed. During chosen AHT, 24-hour blood pressure monitoring was done at baseline, 1 and 3 months after beginning the observation to identify/rule out the AHT EE phenomenon.

Results. The AHT EE group (Group 1) as compared with the group that needed no therapy correction within 3 months (Group 2) was observed to have the following: elevated fasting blood glucose levels (FBGL) (5.8±0.8 vs 5.3±0.7 mmol/l; p=0.008) and higher impaired glucose tolerance (IGT) rates (8 (27.6%) vs 4 (13.3%) cases (p=0.03)); a more number of smoking patients (8 (27.6%) vs 3 (10%) cases; p=0.02); a larger number of patients with a compromised family history of cardiovascular diseases (17 (58.6%) vs 11 (36%); p=0.02). Furthermore, in Group 1 baseline average systolic blood pressure during 24 hours (SBP-24) proved to be higher than that in Group 2 (127.4±4.2 vs 122.4±6.8 mm Hg; p=0.002). Odds ratio (OR) for developing the EE phenomenon increased by 60% with a rise of 0.5 mmol in FBGL (OR, 1.60; 95% confidence interval (CI), 1.06 to 2.4; p=0.02) and by 18% with an increase of 1 mm Hg in baseline SBP-24 (OR, 1.18; 95% CI, 1.05 to 1.33; p=0.004). Multivariate analysis indicated that the independent predictors of AHT EE were a compromised family history (OR, 3.7; 95% CI, 1.1 to 12.1; p=0.03) and IGT (OR, 4.1; 95% CI, 1.02 to 16.4; p=0.04).

Conclusion. AHT EE was influenced by FBGL, IGT, smoking, a compromised family history, and baseline SBP-24 level.

Keywords: hypertension, antihypertensive therapy, therapy efficiency escape, cardiovascular risk factors.

АГ — артериальная гипертония
АГП — антигипертензивные препараты
АГТ — антигипертензивная терапия
АД — артериальное давлениея
ДАД — диастолическое АД
ДИ — доверительный интервал
ИМТ — индекс массы тела
ДАД-24 — уровень среднесуточного диастолического АД на фоне подобранной АГТ
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе
ОТ — окружность талии
ОШ — отношение шансов
САД — систолическое АД
СМАД — суточное мониторирование АД
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
УГКН — уровень глюкозы в крови натощак
УЭ — «ускользание» эффективности
ФР — факторы риска

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) Российского медицинского общества по артериальной гипертонии от 2013 г. к модифицируемым факторам риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) относятся дислипидемии, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), ожирение, в том числе абдоминальное, и курение.

Существует большое количество завершенных исследований, изучавших влияние модифицируемых ФР развития ССЗ на возникновение АГ (в том числе рефрактерной) и ССО [1—6]. Другие работы посвящены проблемам развития эффекта привыкания, или «ускользания» эффективности (УЭ) антигипертензивной терапии (АГТ) при приеме антигипертензивных препаратов (АГП) отдельных групп [7]. В то же время в клинической работе мы часто сталкиваемся с проблемой развития УЭ АГТ, которое не может быть объяснено особенностями механизмов действия препаратов.

УЭ АГТ — одно из проявлений неэффективности АГТ, но в отличие от последней характеризуется наличием временно́го промежутка, в течение которого на фоне определенной АГТ достигаются целевые уровни артериального давления (АД).

Цель настоящего исследования — найти ответ на вопрос, могут ли модифицируемые ФР быть не только предикторами АГ или ССО, но и способствовать развитию УЭ АГТ в течение первых 3 мес после подбора АГТ независимо от особенностей механизмов действия АГП тех или иных групп.

Материалы и методы

В исследование включены 102 пациента с гипертонической болезнью (ГБ), из которых у 29 имелось УЭ АГТ (1-я группа). С целью нивелирования сопутствующих потенциально значимых факторов (пол, возраст, длительность анамнеза АГ, степень АГ, число назначенных препаратов из различных групп АГТ, число принимаемых таблеток) из общей выборки к 1-й группе подобрали сопоставимую группу из 30 пациентов (2-я группа), не нуждавшихся в коррекции АГТ в течение всего периода наблюдения.

Таким образом, мы проанализировали данные 59 больных с ГБ 1—3-й степени, I—II стадии (29 мужчин, 30 женщин, средний возраст 55±9 лет), наблюдавшихся в течение 3 мес после выписки из стационара. Всем больным непосредственно перед включением в исследование в условиях стационара подобрали АГТ (от 2 до 3 препаратов из различных групп), на фоне которой отмечалось достижение следующих целевых уровней АД: среднесуточное — менее 130/80 мм рт.ст. по данным суточного мониторирования АД — СМАД (аппараты BpLab, ООО «Petr Telegin») менее 140/90 мм рт.ст. при измерениях на приеме у врача (автоматические тонометры фирмы «OMRON») и менее 135/85 мм рт.ст. при самоконтроле АД (автоматические тонометры фирмы AND). Превышение данных целевых значений АД на любом этапе наблюдения в случае неизмененного образа жизни пациента расценивалось как УЭ АГТ и служило показанием коррекции медикаментозного лечения. Все включенные пациенты прошли следующие этапы наблюдения: самоконтроль АД в течение 1-го месяца после выписки из стационара, измерения АД на приеме у врача и СМАД через 1 и 3 мес после выписки из стационара. Полноту соблюдения пациентом схемы назначенного лечения оценивали по данным опроса на визитах (через 1 и 3 мес после выписки) и посредством подсчета принятых таблеток.

Достоверность различий между значениями параметров в выборках оценивали посредством определения критерия *U* Манна—Уитни (различия достоверны при $p \leqslant 0{,}05$). Оценка влияния возможных ФР УЭ АГТ на уровень АД выполнена в модели логистической регрессии.

Результаты

Сформированные группы больных не имели достоверных различий по полу, возрасту, длительности ГБ, степени АГ (определялась по максимальному уровню АД в жизни), числу АГП и числу принимаемых таблеток (фиксированные комбинации), полноте соблюдения пациентом схемы назначенного лечения, индексу массы тела (ИМТ), наличию/отсутствию дислипидемии, исходному уровню среднесуточного диастолического АД на фоне подобранной АГТ (ДАД-24) **(см. таблицу)**.

Выявлен ряд достоверных различий: в 1-й группе наблюдался более высокий УГКН (5,8±0,8 ммоль/л против 5,3±0,7 ммоль/л; p=0,008) и чаще выявлялось нарушение НТГ — 8 (26,7%) против 4 (13,3%) случаев (p=0,03). В этой же группе оказалось больше курящих больных — 8 (26,7%) против 3 (10%; p=0,02) и больных с отягощенной по ССЗ наследственностью (анамнез ССО у ближайших родственников: у мужчин моложе 55 лет, у женщин моложе 65 лет) — 17 (58,6%) против 11 (36%; p=0,02) случаев.

Учитывая полученные данные, свидетельствующие в пользу влияния нарушений углеводного обмена и курения на УЭ АГТ, стоит отметить и другую немаловажную особенность. В 1-й группе исходный уровень среднесуточного САД на фоне подобранной АГТ (САД-24) оказался достоверно выше, чем в группе больных, не нуждавшихся в коррекции терапии (127,4±4,2 мм рт.ст. против 122,4±6,8 мм рт.ст.; p=0,002).

Оценка влияния возможных ФР УЭ АГТ на уровень АД выполнена с помощью модели логистической регрессии. При выполнении однофакторного логистического регрессионного анализа выявлено, что отношение шансов (ОШ) УЭ АГТ увеличивалось на 60% — с ростом УГКН на каждые 0,5 ммоль/л (ОШ 1,60 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,06 до 2,4; p=0,02) и на 18% с ростом исходного САД-24 на каждый 1 мм рт.ст. (ОШ 1,18 при 95% ДИ от 1,05 до 1,33; p=0,004). При многофакторном логистическом регрессионном анализе независимыми предикторами неэффективности АГТ в течение первых 3 мес наблюдения стали отягощенный семейный анамнез (ОШ 3,7 при 95% ДИ от 1,1 до 12,1; p=0,03) и нарушение толерантности к глюкозе (ОШ 4,1 при 95% ДИ от 1,02 до 16,4; p=0,04).

Сведения об авторах:

Литвин Александр Юрьевич — д.м.н., в.н.с. отд. гипертонии, рук. лаб. сна Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Рогоза Анатолий Николаевич — д.м.н., проф., рук. отд. новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Контактная информация:

Михайлова Оксана Олеговна — аспирант отдела гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ; тел: +7(495)414-5127; e-mail: ox.mik@mail.ru

Характеристика групп

Параметр	1-я группа (с коррекцией терапии)	2-я группа (без коррекции терапии)	*p*
Число больных	16 мужчин, 13 женщин	13 мужчин, 17 женщин	0,44
Возраст, годы	56,5±9,1	53,7±9,7	0,37
Длительность ГБ, годы	12,8±8,3	12,3±8,7	0,65
Максимальное САД в жизни, мм рт.ст.	202±34,2	191±19,6	0,38
Максимальное ДАД в жизни, мм рт.ст.	105,6±12,4	101,9±12,5	0,37
Число препаратов из разных групп АГТ	2,4±0,5	2,5±0,5	0,89
Число принимаемых таблеток	2,2±0,6	2,0±0,6	0,18
Отношение принятые препараты/назначенные препараты	0,94±0,05	0,93±0,06	0,88
ИМТ, кг/м^2	30,4±3,6	29,6±4,2	0,54
Дислипидемия	25 (86,2%)	22 (73,3%)	0,33
УГКН, ммоль/л	5,8±0,8	5,3±0,7	0,008
НТГ	8 (26,7%)	4 (13,3%)	0,04
Курение	8 (26,7%)	3 (10%)	0,03
Отягощенный семейный анамнез	17 (58,%)	11 (36%)	0,02
Среднесуточное САД на фоне подобранной АГТ, мм рт.ст.	127,4±4,2	122,4±6,8	0,002
Среднесуточное ДАД на фоне подобранной АГТ, мм рт.ст.	77,0±4,0	74,8 ±4,5	0,65

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; УГКН — уровень глюкозы в крови натощак.

Обсуждение

Таким образом, из модифицируемых ФР развития ССО, по результатам данной работы, предикторами УЭ АГТ оказались УГКН, НТГ и курение. В отношении немодифицируемого ФР с учетом полученных данных возникает вопрос, что помимо отягощенного по ССЗ семейного анамнеза в 1-й группе, вероятно, имелся семейный анамнез, отягощенный по нарушениям углеводного обмена (т.е. ближайшие родственники могли также иметь нарушения углеводного обмена, и отсутствие их своевременной коррекции привело к развитию ССО).

Как упоминалось ранее, существует крайне ограниченное количество исследований, изучавших влияние ФР развития ССО на УЭ АГТ. Тем не менее имеющиеся результаты многочисленных исследований, изучавших влияние ФР развития ССЗ на возникновение АГ, позволяют предполагать их значительную роль в прогрессировании АГ и развитии феномена УЭ АГТ в отсутствие их коррекции.

Рассмотрим ряд исследований, свидетельствующих в пользу взаимосвязи ФР развития ССО с возникновением или усугублением течения АГ.

W. Castelli и K. Anderson [3] впервые выявили сильную корреляцию уровней АД и общего холестерина в плазме у больных АГ, что в последствии привело к рекомендациям более раннего назначения гиполипидемической терапии пациентам с повышенным АД [3, 4].

Семилетнее наблюдение 1039 пациентов (San Antonio Heart Study), не страдающих сахарным диабетом и АГ, предположило, что ФР развития атеросклероза, включая уровень триглицеридов, также являются предикторами развития АГ [5].

В Brisighella Heart Study изучалось влияние на АД различных стратегий терапии, снижающей уровень липидов в крови, у 1356 пациентов с гиперхолестеринемией. Исследователи продемонстрировали статистически значимое снижение АД через 5 лет в 2 верхних квартилях по уровню САД (⩾140 мм рт.ст.), которое оказалось максимальным у пациентов, принимавших статин [8].

В мультиэтническое исследование G. Levin и соавт. [8] включили 3513 пациентов (возраст 45—84 года), не страдающих АГ (АД <140/90 мм рт.ст.) или находящихся на АГТ. Из них у 965 (27%) пациентов развилась АГ (или отмечена неэффективность принимаемых АГП) в среднем через 4,7 года. По сравнению с участниками с нормальным исходным УГКН (<5,6 ммоль/л) у пациентов с повышенным УГКН (5,6—6,9 ммоль/л) или с СД (⩾7 ммоль/л) скорректированный относительный риск развития АГ составил 1,16 (при 95% ДИ от 0,96 до 1,40) и 1,41 (при 95% ДИ от 1,17 до 1,71) соответственно (p=0,0015).

В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований, выполненных L. Zhou и соавт. [6], оценивали влияние сахароснижающей терапии (метформин) на САД и ДАД у пациентов с АГ без СД. В общей сложности оценены данные 4113 пациентов. Результаты метаанализа свидетельствуют, что метформин может эффективно снижать САД у пациентов без СД (средняя разница –1,98 мм рт.ст. при 95% ДИ от –3,61 до –0,35; p=0,02) и максимально статистически значимо у пациентов с НТГ, а также при ожирении (ИМТ >30 кг/м^2), со средним снижением на 5,03 мм рт.ст. при НТГ и на 3 мм рт.ст. при ожирении.

В исследовании R. Silva и соавт. [10] оценивали влияние ИМТ и окружности талии (ОТ) на развитие АГ у 1720 взрослых пациентов. АГ развивалась при избыточной массе тела ОШ составило 3,41 (при 95% ДИ от 2,10 до 5,53), а у лиц с ОТ в верхнем квартиле — 5,42 (при 95% ДИ от 2,65 до 11,08) по сравнению с пациентами без данных ФР. В исследовании E. Seven и соавт. [11] (3443 участника), снижение массы тела оказалось взаимосвязано со снижением САД на 1,8 мм рт.ст. (при 95% ДИ от –2,8 до — 0,7), увеличение — с повышением АД на 1,9 мм рт.ст. (при 95% ДИ от 1,2 до 2,6; p<0,001).

В отношении влияния курения на уровень АД данные противоречивы. Некоторые эпидемиологические исследования обнаружили, что уровни АД у курильщиков ока-

зались аналогичными или даже ниже, чем у некурящих [12, 13].

D. Lee и соавт. [14] исследовали влияние отказа от курения на уровень АД и развитие АГ у 8170 здоровых корейских мужчин и выявили, что риск развития АГ увеличивается пропорционально времени, прошедшему после отказа от курения. Тенденция к повышению риска возникновения АГ при более длительных периодах отказа от курения наблюдалась в тех подгруппах, в которых участники или сохранили прежнюю массу тела, или увеличивали ее после отказа от курения. Таким образом, один из возможных механизмов достижения более низкого АД у курящих пациентов — это снижение массы тела, приводящее к снижению объема циркулирующей крови, общего периферического сопротивления сосудов, и уровня катехоламинов [15].

R. Halperin и соавт. [2] проанализировали данные 13 529 мужчин из Physicians' Health Study, не страдавших АГ и другими ССЗ на момент включения. По сравнению с никогда не курившими бывшие курильщики и курящие пациенты имели более высокий ОР развития АГ — 1,08 (при 95% ДИ от 1,01 до 1,15) и 1,15 (при 95% ДИ от 1,03 до 1,27) соответственно. При этом риск развития АГ не зависел от количества сигарет, выкуриваемых в день.

Несмотря на наличие множества работ, нацеленных на выявление взаимосвязи курения и уровня АД, существует множество противоречащих друг другу результатов, в связи с чем вопрос о влиянии курения на АД остается открытым.

Таким образом, нивелирование метаболических нарушений может являться важной дополнительной составляющей терапии АГ. Вероятно, это позволит снизить количество и дозировки АГП, а также необходимость коррекции АГТ на различных этапах наблюдения, позволяя добиваться наилучших результатов лечения [16] и предупреждая развитие УЭ АГТ. Больные АГ с несколькими нескорректированными ФР более склонны к развитию этого феномена. Лечение АГ без коррекции сопутствующих ФР развития ССО может приводить к необходимости более частого изменения АГТ вследствие УЭ прежних схем лечения.

Вместе с тем, несмотря на большую роль модифицируемых ФР в развитии УЭ АГТ, стоит обратить отдельное внимание на целевой уровень среднесуточного АД, который в данном наблюдении также оказал влияние на УЭ ранее назначенной АГТ. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ Российского медицинского общества по артериальной гипертонии от 2013 г. целевой уровень среднесуточного АД у пациентов с ГБ должен составлять менее 130/80 мм рт.ст. По результатам анализа наших данных, поддержание целевого уровня АД на протяжении 3 мес наблюдалось лишь у пациентов с исходным среднесуточным АД 122,4±6,8 мм рт.ст. на фоне подобранной АГТ. В то же время пациенты со среднесуточным АД 127,4±4,2 мм рт.ст. чаще демонстрировали УЭ ранее назначенной АГТ. В исследовании SPRINT, сравнившем целевые уровни АД у 9361 пациента [17], выявлено, что при достигнутом уровне САД менее 120 мм рт.ст. (измерение на приеме у врача, группа интенсивного лечения АГ) реже развиваются ССО и ниже общая смертность по сравнению с частотой данных событий при САД менее 140 мм рт.ст. (измерение на приеме у врача, группа стандартного лечения). Тем не менее в группе интенсивного лечения частота развития нежелательных явлений наблюдалась достоверно чаще, чем в группе стандартной терапии. По результатам другого исследования [18], у 12 705 пациентов с умеренным риском развития ССО интенсивная АГТ не была взаимосвязана с более низкой частотой развития ССО по сравнению с плацебо. Таким образом, учитывая данные последних крупных исследований, а также результаты нашего наблюдения, можно сделать вывод, что вопрос о целевом уровне АД остается открытым и нуждается в дальнейшем изучении.

В данной работе мы выявили влияние ФР развития ССО на УЭ АГТ. Тем не менее существует ряд множества других состояний, способствующих феномену УЭ АГТ, таких как субклиническое поражения органов-мишеней, изменения суточного ритма АД, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне, что является почвой для дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bowman T, Gaziano J, Buring J, Sesso H. A Prospective Study of Cigarette Smoking and Risk of Incident Hypertension in Women. Journal of the *American College of Cardiology*. 2007;50(21):2085-2092. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.017
2. Halperin R, Michael Gaziano J, Sesso H. Smoking and the Risk of Incident Hypertension in Middle-aged and Older Men. *American Journal of Hypertension*. 2008;21(2):148-152. https://doi.org/10.1038/ajh.2007.36
3. Castelli W, Anderson K. A population at risk: Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the framingham study. *The American Journal of Medicine*. 1986;80(2):23-32. https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90157-9
4. Anderson K. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA: *The Journal of the American Medical Association*. 1987;257(16):2176-2180. https://doi.org/10.1001/jama.257.16.2176
5. Haffner S. Metabolic precursors of hypertension. The San Antonio Heart Study. Archives of Internal Medicine. 1996; 156(17):1994-2001. https://doi.org/10.1001/archinte.156.17.1994
6. Zhou L, Liu H, Wen X, Peng Y, Tian Y, Zhao L. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients. *Journal of Hypertension*. 2017;35(1):18-26. https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001119
7. Kjeldsen, S., Narkiewicz, K., Oparil, S. and Hedner, T. 2013 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Hypertension Guidelines. Blood Pressure. 2013; 22(4):191-192.
8. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *American Heart Journal*. 2004;148(2):285-292. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.02.003

9. Levin G, Kestenbaum B, Ida Chen Y et al. Glucose, Insulin, and Incident Hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*. 2010;172(10):1144-1154. https://doi.org/10.1093/aje/kwq266

10. Silva R, Silva D, Bastos J, Peres K, Peres M, González-Chica D. Anthropometric measures change and incidence of high blood pressure levels among adults. *Journal of Hypertension*. 2017; 35(1):39-46. https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001128

11. Seven E, Husemoen L, Wachtell K, Ibsen H, Linneberg A, Jeppesen J. Five-year weight changes associate with blood pressure alterations independent of changes in serum insulin. *Journal of Hypertension*. 2014;32(11):2231-2237. https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000317

12. Berglund GWilhelmsen L. Factors Related to Blood Pressure in a General Population Sample of Swedish Men. *Acta Medica Scandinavica*. 2009;198(1-6):291-298. https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1975.tb19543.x

13. Seltzer C. Effect of smoking on blood pressure. *American Heart Journal*. 1974;87(5):558-564. https://doi.org/10.1016/0002-8703(74)90492-x

14. Lee D, Ha M, Kim J, Jacobs D. Effects of Smoking Cessation on Changes in Blood Pressure and Incidence of Hypertension : A 4-Year Follow-Up Study. *Hypertension*. 2001;37(2):194-198. https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.2.194

15. Tamura U, Tanaka T, Okamura T et al. Changes in Weight, Cardiovascular Risk Factors and Estimated Risk of Coronary Heart Disease Following Smoking Cessation in Japanese Male Workers: HIPOP-OHP Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2010;17(1):12-20. https://doi.org/10.5551/jat.1800

16. Жернакова Ю.В., Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Артериальная гипертония у больных с метаболическими нарушениями: особенности и тактика лечения. *Системные гипертензии*. 2015;1:52-57. [Zhernakova YuV, Sharipova GH, Chazova IE. Patients with arterial hypertension associated with metabolic disorders: characteristics and therapeutic approach. *Systemic Hypertension*. 2015;1:52-57. (In Russ.)].

17. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(23):2290-2295. https://doi.org/10.1056/nejmc1602668

18. Eva M Lonn, Jackie Bosch, Patricio López-Jaramillo, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;374:2009-2020. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600175

Поступила 16.02.17